

Title	Development of a stent capable of the controlled release of basic fibroblast growth factor and argatroban to treat cerebral aneurysms : In vitro experiment and evaluation in a rabbit aneurysm model(Abstract_要旨)
Author(s)	Arai, Daisuke
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2019-09-24
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k22037
Right	学位規則第9条第2項により要約公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

京都大学	博士（医 学）	氏名	新井 大輔
論文題目	Development of a stent capable of the controlled release of basic fibroblast growth factor and argatroban to treat cerebral aneurysms: In vitro experiment and evaluation in a rabbit aneurysm model (basic fibroblast growth factor 及びアルガトロバンの徐放作用を有する脳動脈瘤治療用ステントの開発：In vitro 研究とウサギ動脈瘤モデルでの評価)		
(論文内容の要旨)			
<p>脳動脈瘤の血管内治療の分野で近年開発された flow diverter stent は、脳動脈瘤の血行動態を変化させ、コイルを使用することなく動脈瘤内を血栓化させ、治療することができるものである。大型の動脈瘤でも治癒率は高いが、それまでに少なくとも3-6ヶ月かかることが問題である。ステント内血栓の予防のために、長期間抗血小板薬を投与しなければならないのも、脳動脈瘤の血栓化を遅延させる一因であると考えられている。そのためコイルと併用して flow diverter stent を使用することも報告されている。</p> <p>脳動脈瘤治療用ステントの理想は、ステント内腔は抗血栓作用を有し、かつステント外側の脳動脈瘤側は器質化促進作用を有することである。</p> <p>抗血栓薬であるアルガトロバンをステント内腔から、器質化促進薬である basic fibroblast growth factor (bFGF) をステント外側から徐放できるステントを設計し、動脈瘤モデルで効果を検証した。</p> <p>ゼラチンから bFGF を徐放させる技術は確立しており、ステントにゼラチンをコーティングすることで、bFGF の徐放機能をもたせた。アルガトロバンもゼラチンから徐放させる予定だったが困難だった。そのため、oil-in-water emulsion 法でアルガトロバンを含有した乳酸-グリコール酸共重合体 (poly(D, L-lactide-co-glycolide)) (PLGA) 粒子を作製した。徐放試験では、およそ2週間にわたりアルガトロバンが徐放された。ゼラチンゲル内からも同様に徐放されることを確認した。徐放薬物の生理活性が維持されていることは、ウサギ血漿の活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time) (APTT) を測定することで確かめた。</p> <p>ステントのゼラチンのコーティングは、dipping 法を用いて行った。アルガトロバン含有 PLGA 粒子を混ぜたゼラチンをまず1層目にコーティングし、その外層に2層目としてゼラチンゲルをコーティングした。bFGF を2層目のゼラチンに含浸させ、薬剤含有ステントを作製した。</p> <p>この薬剤含有ステントをウサギ動脈瘤モデルに留置し、その効果を検証した。コントロールとして、ゼラチンのみをコーティングしたステントを留置した。</p> <p>ステント留置後、1週間および2週間で動脈瘤の閉塞の程度、ステント内血栓の有無を検討した。動脈瘤は組織票本として摘出し、Masson-trichrome 染色や抗 Vimentin 抗体の免疫染色で瘤内の器質化の程度を評価し、ステント内血栓は血管撮影の結果から TIMI thrombus scale (G0-G5) を用いて評価したところ、薬剤含有ステント群で、動脈瘤内の器質化は有意に進んでおり、ステント内血栓の発生率は有意に低い傾向にあった。</p> <p>ステント留置後、短期間の評価ではあるが、bFGF とアルガトロバンの徐放効果を有するステントは有用である可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
脳動脈瘤治療用ステントの理想は、ステント内腔は抗血栓作用を有し、かつステント外側の脳動脈瘤側は器質化促進作用を有することである。
抗血栓薬であるアルガトロバンをステント内腔から、器質化促進薬である basic fibroblast growth factor (bFGF) をステント外側から徐放できるステントを設計し、動脈瘤モデルで効果を検証した。
oil-in-water emulsion 法でアルガトロバンを含有した乳酸-グリコール酸共重合体 (poly(D, L-lactide-co-glycolide)) (PLGA) 粒子を作製した。ステントのゼラチンのコーティングは、dipping 法を用いて行った。アルガトロバン含有 PLGA 粒子を混ぜたゼラチンをまず1層目にコーティングし、その外層に2層目としてゼラチンゲルをコーティングした。bFGF を2層目のゼラチンに含浸させ、薬剤含有ステントを作製した。この薬剤含有ステントをウサギ動脈瘤モデルに留置し、その効果を検証した。コントロールとして、ゼラチンのみをコーティングしたステントを留置した。
ステント留置後、1週間および2週間で動脈瘤の閉塞の程度、ステント内血栓の有無を検討した。薬剤含有ステント群で、動脈瘤内の器質化は有意に進んでおり、ステント内血栓の発生率は有意に低い傾向にあった。
ステント留置後、短期間の評価ではあるが、bFGF とアルガトロバンの徐放効果を有するステントは有用である可能性が示唆された。
以上の研究は薬剤含有脳動脈瘤治療用ステントの開発及び有効性の解明に貢献し脳動脈瘤に対する血管内治療の発展に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、令和元年6月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。